INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 *Nº19*

BUSCA REALIZADA EM 29 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

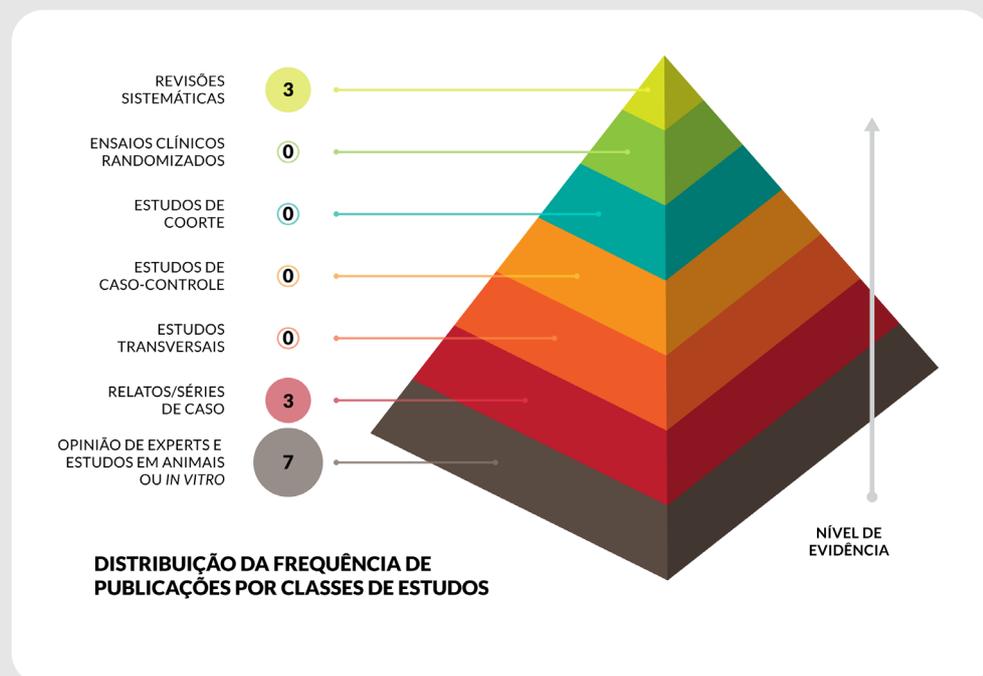
Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO: Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 7 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

(HIDROXI) CLOROQUINA, (HIDROXI) CLOROQUINA / AZITROMICINA, LOPINAVIR / RITONAVIR, CORTICOIDES, TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, CANADÁ E CHINA*

Trata-se de um guia baseado em evidências com recomendações sobre o uso de medicamentos em acometidos por COVID-19, produzido pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. Foi conduzida uma revisão sistemática, utilizando o método GRADE para avaliar a certeza nas evidências e fazer as recomendações. 1) (Hidroxi) cloroquina: recomendam a utilização preferencialmente no contexto de ensaios clínicos, pois, com base nas evidências analisadas, há lacunas de conhecimento sobre riscos e benefícios. Sobre os estudos consultados, há riscos de viés, inconsistências, evidências indiretas e imprecisões gerais dos estudos. Quando combinada com azitromicina, a incerteza é ainda maior e deve ser implementada somente no contexto de ensaios clínicos. 2) Lopinavir/ritonavir: há lacunas de conhecimento e diversos eventos adversos relatados. Recomendam o tratamento somente no contexto de ensaios clínicos. 3) Corticoides: o estudo não recomenda para uso em acometidos por COVID-19. Alta incerteza quanto às evidências produzidas e muitos efeitos adversos relatados e, por isso, recomendam o uso apenas em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave e em contexto de ensaio clínico. 4) Tocilizumabe: baixo nível de certeza obtido nos estudos analisados, contendo riscos de viés, fatores de confusão, evidências indiretas e imprecisões. Adicionalmente, há efeitos adversos constatados, sendo sua utilização recomendada apenas em contexto de ensaio clínico. 5) Plasma convalescente: muita incerteza associada às evidências, com riscos de viés e imprecisões dos estudos. Ainda há muitas lacunas de conhecimento. Outros tratamentos e medicamentos avaliados não foram alvo de recomendações sobre suas utilizações, devido à inexistência de estudos ou estudos inconclusivos de suas ações sobre a COVID-19. Dentre eles estão: lopinavir/ritonavir + interferon beta, plasma convalescente para profilaxia, ribavarina, oseltamivir, imunoglobulina intravenosa e remdesivir. Os autores discutem que há dificuldade de diversos hospitais incluírem seus pacientes em tratamento em cenários de ensaios clínicos. Contudo, esse tipo de procedimento é essencial para verificar o sucesso dos medicamentos administrados.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13/14 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Outros dois critérios não puderam ser aplicados, uma vez que não houve meta-análise dos dados nessa revisão. Não há informação sobre estudos excluídos.

INIBIDOR DA ENZIMA DE CONVERSÃO E BLOQUEADORES DE RECEPTORES PARA ANGIOTENSINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE\ *ÍNDIA*

Esta meta-análise inclui pacientes de cinco estudos com infecção confirmada por SARS-CoV-2, e compara os resultados entre 308 pacientes que receberam inibidor da enzima de conversão da

angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) com 1172 pacientes que não receberam IECA/BRA. Pacientes com COVID-19 que fizeram uso de IECA/BRA apresentaram menos chances de desenvolver as formas graves da doença (OR = 0,56; IC 95%: 0,34-1,89), menos chances de morrer (OR = 0,38; IC 95%: 0,19-0,74) e menos chances de hospitalização (OR = 0,81; IC 95%; 0,42-1,55) quando comparados a pacientes que não fizeram uso dessa terapia. De acordo com esse estudo, é seguro usar IECA/BRA em pacientes com COVID-19 que necessitam destes medicamentos para comorbidades.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2*, 13 de 16 critérios foram atendidos, o que reflete uma boa qualidade metodológica. No entanto, no estudo não consta declaração de conflito de interesse, se o autores fizeram ou não uso de um protocolo de revisão e os financiadores dos cinco estudos selecionados

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO RÁPIDA\ ***ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS***

Devido à pandemia da COVID-19, a comunidade científica tem se empenhado em desenvolver e/ou redirecionar medicamentos que podem controlar o SARS-CoV-2. Uma grande quantidade de artigos está sendo publicada todos os dias, principalmente com ensaios relacionados ao redirecionamento de fármacos. Outro desafio da comunidade científica é interpretar rapidamente essa grande quantidade de informação para que as melhores decisões de tratamento possam ser tomadas, minimizando os danos aos pacientes. Deste modo, a OPAS vem publicando periodicamente um levantamento das principais evidências de tratamento da COVID-19 para orientar e atualizar os profissionais de saúde para uso da melhor terapia. Os medicamentos atualmente em análise são: meplazumabe, ivermectina, siltuximabe, danoprevir, tocilizumabe, favipiravir, darunavir, nelfinavir, remdesivir, interferon-alfa, cloroquina ou hidroxicloroquina, plasma convalescente, heparina, corticosteroides, umifenovir (arbidol) e lopinavir / ritonavir. Todos os estudos incluídos no relatório foram avaliados individualmente por meio de ferramentas de análise crítica, para averiguação da qualidade da evidência apresentada. Até o momento, nenhuma dessas terapias fornece evidências sólidas para que possam ser indicadas como tratamento da COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2*, 5 de 10 critérios foram atendidos (meta-análise não realizada), o que reflete uma razoável qualidade metodológica. Os autores não mencionam o protocolo de revisão, se as buscas e a extração dos dados foram realizados por mais de um pesquisador, se artigos foram excluídos e o financiamentos dos estudos selecionados. No entanto, trata-se de uma revisão muito bem escrita e detalhada, na qual os autores avaliaram criticamente, por meio de ferramentas de análise, a qualidade dos estudos que servem de orientação para o tratamento da COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

LOPINAVIR/RITONAVIR

SÉRIE DE CASOS\ *TAIWAN*

Foram descritos os tratamentos de cinco casos de COVID-19, dois deles receberam prescrição de Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 2 comprimidos 2 x/dia e três casos receberam apenas terapia de suporte. Os casos foram monitorados por meio de coleta diária de *swab* orofaríngeo e de amostras de escarro com realização de RT-PCR. Um dos casos foi tratado desde o 5º dia de doença com LPV/r e teve a medicação suspensa no 8º dia, em razão de efeitos colaterais, e as amostras permaneceram positivas até o 23º dia de doença. O segundo caso recebeu LPV/r desde o 3º dia de doença, e as amostras foram negativas no 24º dia de doença. Os demais casos receberam apenas terapia de suporte, e tiveram duas amostras negativas nos 17º e 19º dia de doença (caso 3), três testes consecutivos no 23º, 25º e 27º dia (caso 4), e o 5º caso teve três amostras negativas consecutivas e alta hospitalar no 32º dia de doença. O limiar de detecção viral teve incremento de 0,9/dia nos casos tratados com LPV/r, e de 1,0 por dia nos que receberam apenas medidas de suporte. Outro destaque dado pelos autores se refere a sensibilidade da detecção viral em amostras de escarro quando comparada ao *swab* orofaríngeo (67,% e 32,5%, respectivamente). Os autores concluíram que o tratamento com LPV/r não contribuiu para redução da replicação viral em pacientes com pneumonia leve por COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, foram atendidos 7/10 critérios. Apesar da realização de coleta diária de amostras para monitoramento da replicação viral, o estudo não permite inferir a eficácia do tratamento com LPV/r quando comparado aos casos que não receberam tratamento. Adicionalmente, um dos casos teve a medicação suspensa com 3 dias de uso. Estudos do tipo série de casos não produzem evidências robustas para tomada de decisão.

LOPINAVIR/RITONAVIR + HIDROXICLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

RELATO DE CASO\ *COREIA DO SUL*

O artigo apresenta o relato dos casos de duas pessoas submetidas a transplante renal anos antes de terem COVID-19. O primeiro caso fazia uso de Micofenolato de Mofetila (MMF), imunomodulador, tacrolimus e prednisolona. O MMF foi descontinuada e iniciado o tratamento com lopinavir/ritonavir (400/100 mg). Após ajustes e alterações nas medicações de uso contínuo (tacrolimus e prednisolona), a hidroxicloroquina foi adicionada. No 13º dia, lopinavir/ritonavir foi descontinuado, e hidroxicloroquina foi mantida até o 23º dia de hospitalização. O segundo caso, usava os mesmos imunossupressores do primeiro caso, teve a MMF descontinuada. No 19º dia de doença e 2º dia de hospitalização, foi iniciado tratamento com hidroxicloroquina 400 mg. No 9º dia de hospitalização, foi adicionada azitromicina (500 mg) e hidroxicloroquina foi mantida. Os autores reconhecem que embora não exista uma estratégia de tratamento estabelecida, houve sucesso no tratamento dos dois casos de pacientes transplantados, e atribuem parte do sucesso a triagem e ao manejo adequado.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 6/8 critérios. Ressalta-se que, apesar da boa qualidade metodológica, estudos de relatos de caso não produzem evidências robustas o suficiente para tomada de decisão.

LOPINAVIR / RITONAVIR, LEFLUNOMIDA, HIDROXICLOROQUINA, METILPREDNISOLONA, MELOXICAM, FAMOTIDINA

RELATO DE CASO\COREIA DO SUL

Relato de caso de uma paciente em tratamento para Artrite Reumatoide (AR) e com pneumonia por COVID-19. Esses pacientes têm mais susceptibilidade em contrair infecções pois apresentam uma desregulação do sistema imunológico, devido à doença de base, e por usarem imunossupressores e medicamentos antirreumáticos modificadoras da doença (DMARDs). Há três anos, foi diagnosticada com AR e usa leflunomida (20 mg por dia), hidroxicloroquina (200 mg por dia), metilprednisolona (2 mg por dia), meloxicam (7,5 mg por dia), famotidina (20 mg por dia) e ácido fólico (1 mg por dia). Na admissão hospitalar, não tinha sintomas respiratórios e apresentava sinais vitais, exame físico e resultados laboratoriais normais. Exame de imagem, Raio-X, normal e hemocultura negativa. Resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo. No terceiro dia da admissão, a paciente desenvolveu tosse e dor de garganta. Os níveis de proteína C reativa apresentaram elevação e o exame de imagem apresentou pneumonia em estágio inicial. Foi iniciado a administração do tratamento com lopinavir 200mg / ritonavir 50mg por 10 dias, 2 vezes ao dia. Os medicamentos da AR, leflunomida e metilprednisolona, foram descontinuados. A paciente continuou recebendo hidroxicloroquina, meloxicam e famotidina. Após o tratamento antiviral, os sintomas melhoraram gradativamente. Após 10 dias da admissão, seus níveis de proteína C reativa voltaram ao normal. Após 24 dias da admissão hospitalar, o teste de RT-PCR foi negativo e a paciente recebeu alta sem complicações. A hidroxicloroquina foi mantida por seus possíveis efeitos antivirais. Embora o efeito das DMARDs na COVID-19 ainda sejam incertos, os autores optaram em descontinuar esses medicamentos e incluírem antivirais e, assim, obtiveram sucesso no tratamento da pneumonia por COVID-19 da paciente com artrite reumatoide.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 08/08 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica do estudo. Embora o manejo terapêutico em pacientes com artrite reumatoide ainda seja incerto, essa experiência clínica fornece subsídios para a realização de estudos clínicos a fim de estabelecer um manejo terapêutico padrão para esse perfil de paciente com a COVID-19. Os autores discutem sobre avaliação dos riscos e benefícios para a descontinuação do imunossupressor, pois poderia aumentar a inflamação, embora também possa melhorar as defesas imunológicas contra o patógeno SARS-CoV-2.

MEDICAMENTOS DIVERSOS E PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA\ARÁBIA SAUDITA

Nessa revisão, os autores avaliam alguns medicamentos e terapias utilizados no combate à COVID-19. 1) Lopivanir / ritonavir: em um estudo randomizado, controlado e aberto, com 199 pacientes diagnosticados com COVID-19, nenhuma melhora clínica significativa ou redução de mortalidade foi observada no grupo de 99 pacientes que foram tratados com lopinavir / ritonavir (Cao *et al.* 2020). Em outro estudo, 44 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram divididos em três grupos: lopinavir (21 pacientes), umifenovir (16 pacientes) e tratamento padrão (7 pacientes). Nenhuma diferença significativas nos resultados clínicos foi observada (Li *et al.* 2020). 2) Favipiravir: em um ensaio clínico com 80 pacientes, esta terapia demonstrou melhores resultados do que lopinavir / ritonavir (Cai *et al.* 2020). Em um outro ensaio clínico, com 340 pacientes, favipiravir reduziu a carga viral de pacientes com COVID-19 em quatro dias, enquanto o tratamento padrão levou 11 dias (Sandoiu *et al.* 2020). Um terceiro ensaio clínico, randomizado e aberto, comparou as terapias com favipiravir e umifenovir. Os pacientes tratados com favipiravir tiveram maior taxa de recuperação e melhores resultados clínicos (Chen *et al.* 2020). 3) Remdesivir: esta terapia foi testada em 53 pacientes diagnosticados com COVID-19. 30 pacientes que faziam uso de ventilação mecânica tiveram melhora significativa e outros 17 foram extubados. Um total de 25 pacientes recebeu alta e sete morreram (Grein *et al.* 2020). 4) Darunavir: este medicamento foi avaliado em um estudo com 30 pacientes com COVID-19. Esta terapia não foi eficaz em reduzir os sintomas ou a duração do tratamento (Bethesda *et al.* 2020). 5) Cloroquina e hidroxicloroquina: um estudo clínico demonstrou que a hidroxicloroquina, sozinha ou em conjunto com azitromicina, reduziu significativamente a carga viral de pacientes com COVID-19 (Gautret *et al.* 2020). No entanto, outros dois estudos foram interrompidos após pacientes morrerem e/ou apresentarem ritmos cardíacos anormais, após tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina (Borba *et al.* 2020; Osborne *et al.* 2020). 6) Plasma convalescente: dez pacientes com COVID-19 receberam a transfusão de plasma, dos quais nove apresentaram aumento rápido nos valores dos títulos de anticorpos. Os sintomas clínicos melhoraram significativamente, incluindo melhor saturação de oxi-hemoglobina e redução de proteína C reativa plasmática (Duan *et al.* 2020). 7) Interferon alfa: um estudo apontou que a inalação de IFN-α 2b reduziu significativamente a taxa de infecção por SARS-CoV-2 (Shen *et al.* 2019). 8) Sarilumab: sem dados clínicos até o momento.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores não demonstram como os artigos foram selecionados. Em alguns estudos, os autores apresentaram detalhes do trabalho, enquanto em outros, a informação foi superficial, não mencionando sequer o número de pacientes avaliados.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA\ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Os autores descrevem sobre o uso da Cloroquina (CQ) e da Hidroxicloroquina (HCQ), autorizado pelo FDA em situação de emergência nos EUA, já que não há tratamento padrão. 1) Cloroquina: o mecanismo de ação é a partir do aumento do pH endossômico e lisossômico, que interfere na capacidade do vírus liberar o seu material genético na célula e se replicar. Age também na disponibilidade de ferro e zinco na célula, o que altera a multiplicação viral. Um dos riscos de seu uso é o efeito cardiotóxico. Quando administrado em doses superiores às recomendadas, foram observados eventos de arritmias, pelo prolongamento do intervalo QTc, taquicardia ventricular do tipo torsades de pointes, hipocalemia e bloqueio atrioventricular. Eventos não cardíacos observados foram náusea, vômitos, diarreia, trombocitopenia, anemia aplásica, choque, convulsão, coma e morte. 2) Hidroxicloroquina: possui melhor perfil de segurança quando comparada à CQ. Complicações hemodinâmicas são mais frequentes em doses mais altas, embora o prolongamento do intervalo QTc possa ocorrer em doses recomendadas, mesmo na ausência de anormalidades eletrolíticas. Além disso, o risco de aumento do intervalo QTc é maior quando administrado juntamente com outras medicações, tais como: hipoglicemiantes orais, digoxina, medicamentos antiepilépticos, metotrexato, ciclosporina e outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Os eventos não cardiovasculares são similares aos que ocorrem no uso da CQ. A comunidade clínica deve estar atenta a esses eventos cardiovasculares e, assim, mensurar riscos e benefícios quando houver a decisão em prescrever a CQ e a HCQ. O autor traz um escore de mensuração de risco do prolongamento de intervalo QTc, a partir do estudo “RISQ-PATH”, o que poderia ser um dos norteadores da tomada decisão. O autor enfatiza o risco de altas doses para tratamento da COVID-19 e sugere que, de acordo com estudos clínicos, não é segura. Discorre sobre a importância de estudos robustos e de colaboração na descoberta de evidências sobre essa doença.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Os autores trazem um apanhado sobre HCQ e CQ a partir de muitos estudos *in vitro* e poucos estudos clínicos. Discorre, de forma didática e abrangente, sobre esses medicamentos, enfatizando os riscos de seu uso. Traz muitos dados de referência da OMS, CDC e FDA e ratifica a importância da colaboração dos pesquisadores neste momento.

MEDICAMENTOS DIVERSOS E PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA\ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS E EGITO*

Nesta revisão, os autores discorrem sobre a COVID-19, seu surgimento, transmissão, sintomas e epidemiologia. Em seguida, resumem o conhecimento existente sobre medicamentos disponíveis e opções de tratamento da COVID-19, cujos maiores esforços estão concentrados no reposicionamento de fármacos. O favilavir é um medicamento antiviral aprovado no Japão para tratamento da influenza e, agora, aprovado para tratar os sintomas de COVID-19 na China. A cloroquina e a hidroxicloroquina

foram recomendadas pela Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China, devido a resultados positivos *in vitro*. Atualmente, a cloroquina e a hidroxicloroquina estão sob investigação da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA como tratamento para a COVID-19, além dos vários ensaios clínicos que estão sendo realizados para atestar sua eficácia nesta doença. O tratamento com lopinavir/ritonavir foi efetivo no caso da SARS, porém não teve resultados positivos na COVID-19. Os autores mencionam que, de acordo com a OMS, o tratamento com lopinavir/ritonavir deve ser combinado com outros medicamentos como interferon-β, oseltamivir ou ribavirina. Atualmente, o tocilizumabe está sendo testado em um ensaio clínico de fase 3, devido a um relato de 19 casos com desfecho positivo. Além disso, alguns medicamentos como o darunavir e a ivermectina tiveram resultados promissores *in vitro*, porém, ainda não há resultados de ensaios clínicos ou relatos de caso que fizeram o uso desses medicamentos. Quanto a vacinas, se espera que a primeira vacina para a COVID-19 esteja pronta para ensaios clínicos antes do final do ano. Os autores comentam ainda sobre o uso de plasma convalescente, que teve resultados positivos em alguns relatos de caso. A FDA aprovou o uso de plasma com um alto título de anticorpos neutralizantes para tratamento da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fazem um breve, porém bom levantamento da COVID-19 e das atuais terapias que estão sendo testadas para o seu tratamento. Infelizmente, ainda não há uma proposta terapêutica que seja comprovadamente eficaz para o tratamento da doença.

(HIDROXI) CLOROQUINA E PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA\ *ÍNDIA E REPÚBLICA DA COREIA*

Trata-se de uma revisão narrativa sobre a origem, diagnóstico e tratamento de COVID-19. Os autores listam estudos clínicos realizados e em andamento que testam a eficácia de medicamentos sobre acometidos por COVID-19. Ao longo do texto são emitidos comentários mais extensos apenas sobre (Hidroxi) cloroquina e Plasma Convalescente. Sobre (Hidroxi) cloroquina, medicamento antimalárico com efeito sobre outras doenças, os autores destacam que estudos verificaram que o medicamento pode reduzir sintomas e melhorar quadro de pneumonia em acometidos por COVID-19. Para esses pacientes, o uso do medicamento foi aprovado emergencialmente pelo FDA. Está sendo testado em estudos clínicos e em combinação com outros compostos, como remdesivir e azitromicina. Alguns estudos mostram eficácia, recomendando o uso em pacientes graves. Contudo, não há evidências suficientes de estudos *in vivo*, e resultados de ensaios clínicos são urgentes para verificar sua eficácia e segurança contra COVID-19, assim como para fazer generalizações como estratégia de primeira opção. Sobre o Plasma Convalescente, os autores destacam alguns resultados positivos para o tratamento de outras doenças. Apesar de existirem algumas evidências promissoras para o tratamento de COVID-19, ainda são necessários mais estudos clínicos e, em especial, considerando coortes amplas.[10]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica permite afirmar que o estudo tem relevância em listar diversos estudos clínicos sobre a eficácia de tratamentos contra a COVID-19. Por outro lado, o artigo não é uma referência expressiva no que se refere à uma revisão extensa sobre possíveis tratamentos, prós e contras das opções, custo-benefício, entre outros aspectos.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA\ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de uma revisão narrativa na qual os autores descrevem os tratamentos testados para COVID-19, abrangendo os medicamentos favirapir, ribavirina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, tocilizumabe, sarilumabe, plasma convalescente, ibuprofeno, indometacina, IECA e BRA. Esses medicamentos são divididos em acordo às suas classes terapêuticas e possíveis aplicações para facilitar a consulta. Baseado em todas as informações que trazem, as recomendações são: não há indicação para o uso de favirapir, ribavirina, Lopinavir/ritonavir e, por isso, não recomendam o seu uso para o tratamento da COVID-19. O remdesivir é indicado para pessoas com manifestações graves da doença e SRAG. A hidroxicloroquina deve ser usada em combinação com azitromicina e é recomendada para pacientes com doença moderada a grave. A cloroquina deve ser utilizada na ausência da hidroxicloroquina. O uso de corticosteroides é indicado apenas para pacientes com choque séptico refratário ou SRAG grave e não recomendado para uso rotineiro. O uso de tolicizumabe e sarilumabe pode ser considerado em pacientes com a presença da tempestade de citocinas e agravamento da função respiratória. A recomendação para o uso de plasma convalescente é controverso e seu uso pode ser considerado em pacientes com agravamento das condições clínicas refratárias a outros tratamentos. O ibuprofeno e indometacina não possuem ação contra o SARS-CoV-2, porém não possuem contraindicação do uso, podendo ser utilizados como antitérmicos. Por fim, comentam o uso dos IECA e BRA, cujo uso contínuo para tratamento da hipertensão não deve ser descontinuado e a condição clínica individual de cada paciente deve ser considerada antes de alterar os regimes de tratamento com anti-hipertensivos.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. O levantamento das informações foi feito em buscas nas bases de dados SCOPUS e PubMed, o que limita o acesso a todos os estudos existentes. Vale a pena ressaltar, contudo, que os autores recomendam que o tratamento seja feito somente a casos moderados e graves da doença, com uma indicação de estratégia para cada caso, ainda que não mencionem dose ou esquema terapêutico.

MEDICAMENTOS ANTIRREUMÁTICOS

REVISÃO NARRATIVA\ *TURQUIA E ITÁLIA*

O estudo descreve as características de medicamentos antirreumáticos e possíveis reposicionamentos para COVID-19, abrangendo corticoides, (hidroxi)cloroquina, imunoglobulinas, antagonistas IL-6, inibidores de Janus Kinase (JAK), antagonista IL-1, mavrilimumab, micofenolato de mofetila e anti-inflamatórios não esteroidais 1) Corticoides: pode ter efeito sobre o processo inflamatório, porém estudos sobre SERS e MERS mostraram atraso na depuração viral e infecções secundárias. Outros estudos não mostraram melhora em COVID-19. 2) (Hidroxi)cloroquina: alguns estudos com resultados positivos no tratamento de COVID-19 e diversos efeitos negativos como intervalo QT longo, toxicidade retiniana e arritmia na interação de medicamentos por pacientes cardíacos. Resultados de estudos clínicos em andamentos são determinantes para o melhor entendimento do fármaco em acometidos por COVID-19. 3) Imunoglobulinas intravenosas: com ação imunomodulatória, demonstrou eficácia contra SARS e MERS e poderia ser aplicado em acometidos com COVID-19. 4) Antagonistas IL-6: com efeito de inibição da sinalização via receptor IL-6 e regulagem de citocinas pró-inflamatórias. Dentre eles, o anticorpo monoclonal tocilizumabe (com dose em geral de 4-8 mg/Kg) é um agente com ação potencial contra COVID-19 e que precisa ser alvo de estudos clínicos. 5) Inibidor de Janus Kinase (JAK): baricitinibe com potencial de bloquear a entrada do vírus na célula humana. No momento, este fármaco é alvo de estudos clínicos. 6) Anakinra: antagonista de IL-1 humano com potencial resposta na ação resposta inflamatória. Estudos clínicos estão sendo realizados prevendo doses de 100 mg (subcutâneo) por dia e 400-600 mg/dia intravenoso. Além desses, outros fármacos com evidências incipientes de eficácia sobre a COVID-19 e vírus semelhantes precisam ser testados: mavrilimumab, micofenolato de mofetila e anti-inflamatórios não esteroidais.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica permite afirmar que o estudo faz uma descrição ampla sobre os efeitos dos fármacos analisados e das iniciativas de reposicionamento para COVID-19. São evidenciados os prós e contras dos tratamentos, assim como estão representados diversos estudos científicos. Uma fragilidade é a omissão de critérios de inclusão dos artigos revisados, além de não especificar as bases e termos contemplados nas buscas de evidências

CLOROQUINA

ESTUDO DE TOXICOLOGIA\ *FRANÇA*

O estudo foi realizado com o objetivo de analisar a concentração de cloroquina (CLQ) que pode ser fatal. Foram analisados dados individuais da concentração sanguínea de CLQ em 258 pacientes que tiveram auto-envenenamento com uso desta medicação e que foram manejados na Unidade Nacional de toxicologia de Paris. A mortalidade geral foi de 10% (26 de 258), e a concentração de cloroquina no sangue total associada a 1% de mortalidade foi de 13 µmol / L (IC 95%: 10-16). Essa é considerada a menor mortalidade para a qual uma estimativa confiável pode ser derivada dos

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

dados. Esse limiar foi usado para avaliar o risco de toxicidade fatal em regimes de cloroquina em avaliação para tratamento da COVID-19. Dois diferentes modelos farmacocinéticos foram usados para simular o intervalo esperado de curvas de concentração-tempo para cinco potenciais regimes de tratamento com cloroquina para COVID-19 e para o regime de tratamento da malária, em adultos com pesos variando de 40 a 90 kg. Com base nas concentrações máximas obtidas no ensaio clínico CloroCovid-19, as taxas de mortalidade no braço de altas doses (600 mg de cloroquina para adultos, 2 x /dia) foram estimadas entre 0,06% (90 kg adulto, IC95%: 0 a 0,3%) e 4,8% (40kg adulto, IC95%: 1,9 a 9,7%), resultando em pico de concentração acima de 10 µmol/L em mais de 60% dos adultos com peso médio de 70 kg. Outros regimes com altas doses de cloroquina testados atualmente para COVID-19 resultam em pico de concentração acima de 10 µmol/L em apenas 0,2% dos adultos com peso de 70 kg. Os autores concluíram, com base no modelo proposto, que os regimes de tratamento com doses elevadas de cloroquina resultam em concentrações no sangue total abaixo de 10 µmol/L para a maioria dos pacientes, portanto, não devem resultar em toxicidade cardiovascular com risco de vida.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade de estudos de toxicologia. No modelo utilizado pelos autores, as dosagens propostas para tratamento da COVID-19 foram inferiores às observadas nos resultados de ensaios clínicos com doses elevadas de cloroquina. Até o momento, os resultados destes ensaios não se mostraram seguros

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, *et al.* **Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19**. 2020. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America.
2. Ghosal S, Jagat M, Sinha B, Gangopadhyay K. **The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on death and severity of disease in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076661.
3. Organização Pan-Americana de Saúde. **Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews**. Review, 22 April 2020. https://iris.paho.org/handle/10665.2/52025
4. Cheng CY, Lee YL, Chen CP, Lin YC, Liu CE, Liao CH, *et al.* **Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan**. Journal of Microbiology, Immunology and Infection [Internet]. 3 de abril de 2020; Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S168411822030092X
5. Kim Y, Kwon O, Paek JH, Park WY, Jin K, Hyun M, *et al.* **Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients**. American Journal of Transplantation [Internet]. 26 de abril de 2020 [citado 29 de abril de 2020];n/a(n/a). Disponível em: https://doi.org/10.1111/ajt.15947
6. Song J, Kang S, Choi SW, Seo KW, Lee S, So MW, Lim DH. **Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis receiving conventional disease-modifying antirheumatic drugs**. Rheumatol Int. 2020 Apr 20;. doi: 10.1007/s00296-020-04584-7. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32314010.
7. Ahsan W, Javed S, Al Bratty M, Alhazmi HÁ, Najmi A. **Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached? Drug Discoveries & Therapeutics**. DOI: 10.5582/ddt.2020.03008
8. Becker RC. **Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence**. J Thromb Thrombolysis. 2020 Apr 27;. doi: 10.1007/s11239-020-02120-9. [Epub ahead of print]
9. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. **Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status**. Infect Genet Evol. 2020 Apr 19;83:104327. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104327.
10. Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee S Bin, Dayem AA, Cho SG, *et al.* **COVID-19: An update on diagnostic and therapeutic approaches**. BMP Reports. 2015;53(4):191-205.
11. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Ali Pourmand. **Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers**. Am J Emerg Med. 2020 Apr 15. pii: S0735-6757(20)30263-1. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.035.
12. Tufan A, Avanoglu Guller A, Matucci-Cerinic M. **COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs**. Turkish J Med Sci. 2020;50:620–32.
13. Watson JA, Tarning J, Hoglund RM, Baud FJ, Clemessy J-L, White NJ. **Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose**. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.24.20078303.
14. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (30 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 29/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04366739 / França	Neurolepticos	Clorpromazina	Tratamento Padrão	Ainda não recrutando	29/04/2020	Hospital Cochin
2	NCT04366960 / Itália	Anticoagulante	Enoxaparina	Enoxaparina	Ainda não recrutando	29/04/2020	Hospital Niguarda
3	NCT04367831 / EUA	Anticoagulante	Heparina	Enoxaparina	Ainda não recrutando	29/04/2020	Universidade de Columbia
4	NCT04366908 / Argentina	Nutriente	Calcifediol	Terapia padrão	Ainda não recrutando	29/04/2020	Instituto de Pesquisa Biomédica Maimónides
5	NCT04367077 / EUA	Terapia Celular	MultiStem	Placebo	Ainda não recrutando	29/04/2020	Athersys
6	NCT04368377 / Itália	Antiplaquetário com anticoagulante	Tirofibana + Clopidogrel + Ácido acetilsalicílico + Fondaparinux + Ventilação	Ventilação	Completo	29/04/2020	Universidade de Milão
7	NCT04367168 / México	Antigotoso	Colchinina	Placebo	Ainda não recrutando	29/04/2020	Instituto Nacional de Ciências Médicas e Nutrição Salvador Zubiran

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972